

Grossesse et gliomes diffus de bas grade

A. Roux, J. Pallud

La connaissance des gliomes diffus de bas grade s'est très largement améliorée ces dernières années, permettant une meilleure prise en charge des patients souffrant de cette pathologie avec un gain significatif de survie et de qualité de vie. En conséquence, le nombre de femmes enceintes porteuses d'un gliome diffus de bas grade augmente. Les données scientifiques actuelles suggèrent que la grossesse influe sur l'histoire naturelle des gliomes infiltrants : 75 % des patientes vont avoir une progression tumorale radiologique pendant la grossesse, 40 % vont se détériorer cliniquement, et 40 % vont nécessiter un traitement oncologique adjuvant dans les suites de l'accouchement. Une prise en charge multidisciplinaire doit donc être systématiquement envisagée chez les femmes souffrant d'un gliome infiltrant et ayant un désir de grossesse, ainsi que chez des femmes enceintes chez qui l'on découvre un gliome infiltrant. Dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire (neurochirurgicale, neuro-oncologique et obstétricale), il est recommandé : une surveillance clinique neurologique rapprochée durant la grossesse et le post-partum ; une surveillance radiologique régulière par imagerie par résonance magnétique cérébrale avec un suivi quantifié de l'évolution des caractéristiques tumorales ; une surveillance obstétricale en milieu spécialisé. Il semble important de préciser aux patientes les points suivants : il n'existe pas de recommandations de bonnes pratiques reposant sur un niveau de preuve suffisant ; il est possible d'achever la grossesse avec la naissance d'un enfant en bonne santé ; la grossesse peut favoriser l'évolution du gliome infiltrant, la dégradation neurologique et ainsi accroître le risque de transformation en gliome de plus haut grade de malignité ; la grossesse peut précipiter la réalisation de traitements oncologiques adjuvants, ce qui présente un risque connu pour le fœtus ; la grossesse peut altérer le contrôle des crises d'épilepsie en plus des risques associés aux traitements antiépileptiques.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Gliome diffus de bas grade ; Grossesse ; Chirurgie ; Chimiothérapie ; Radiothérapie ; Surveillance ; Épilepsie

Plan

■ Introduction	1
■ Conséquences gynéco-obstétricales et neuro-oncologiques	2
Influence du gliome sur la grossesse	2
Influence de la grossesse sur l'histoire naturelle du gliome diffus de bas grade	2
■ Hypothèses physiopathologiques	2
Rôle des stéroïdes sexuels	3
Rôle des facteurs de croissance	3
■ Prédicteurs et survie	4
■ Recommandations	4
■ Conclusion	7

■ Introduction

Les gliomes diffus de bas grade (GDBG) sont des tumeurs cérébrales primitives infiltrantes et lentement évolutives qui affectent des sujets jeunes en âge de procréer. Les GDBG, et au-delà les

gliomes infiltrants, sont donc un bon modèle pour étudier les effets réciproques entre grossesse et tumeur.

L'amélioration récente des connaissances sur la prise en charge des GDBG, en particulier pour le sous-groupe IDH muté 1p19q codéleté, a permis une meilleure survie et une meilleure qualité de vie pour les patients souffrant de cette pathologie [1-8]. Ainsi, le nombre de femmes désirant une grossesse et porteuses d'un GDBG devrait augmenter dans les années à venir [9, 10]. Ceci est lié au fait que les thérapeutiques actuelles permettent un meilleur contrôle de la maladie, et que le sexe féminin et le jeune âge sont des facteurs de bon pronostic [6, 11]. De plus, bien que la grossesse ne semble pas être à l'origine des GDBG, elle pourrait favoriser leurs découvertes en influençant directement l'histoire naturelle de la maladie [4].

Pour le soignant, les femmes enceintes porteuses d'un GDBG présentent une problématique complexe, liée à la considération de la mère et du fœtus. Les options thérapeutiques sont plus limitées que dans la population générale, en raison de la présence du fœtus, dont l'état de santé pourrait être altéré par la réalisation des traitements oncologiques sans mise en place de précautions particulières. L'objectif est alors de trouver le moment idéal pour traiter la patiente sans perte de chance et sans risque surajouté pour le fœtus.

À l'heure actuelle, les interactions entre les GDBG et la grossesse n'ont pas encore été clairement élucidées [4, 12]. Néanmoins, des études récentes ont montré une augmentation significative de la fréquence des crises d'épilepsie, du volume tumoral, de la vitesse de croissance tumorale et de la transformation en plus haut grade de malignité au cours de la grossesse chez les femmes porteuses d'un GDBG par rapport à la population générale [13, 14]. Cet article fait le point sur les interactions possibles entre la grossesse et l'évolution des GDBG et propose des recommandations de bonnes pratiques permettant une prise en charge optimale de la femme enceinte porteuse d'un GDBG à chaque trimestre de sa grossesse.

■ Conséquences gynéco-obstétricales et neuro-oncologiques

Influence du gliome sur la grossesse

L'influence d'un GDBG sur la grossesse est difficile à évaluer car le ou les traitements antiépileptiques et oncologiques peuvent interagir à la fois avec la maladie et le développement in utero de l'enfant. Le symptôme révélateur du GDBG est, dans la majorité des cas, une crise d'épilepsie. Il semble y avoir un moins bon contrôle de ces crises pendant la grossesse, principalement en termes de fréquence, mais ces difficultés s'estompent après l'accouchement chez 27 à 44 % des patientes [12]. Un taux élevé d'accouchements prématurés et de césariennes est observé chez les femmes enceintes souffrant d'un GDBG [4, 13, 15, 16], et une interruption médicale de grossesse peut être effectuée, si nécessaire, lorsqu'un traitement oncologique à risque tératogène est décidé. Dans une étude récente portant sur 52 grossesses chez 50 femmes enceintes porteuses d'un gliome infiltrant (dont 32 GDBG), seules deux d'entre elles ont subi une interruption médicale de grossesse, l'une pour des raisons fœtales sans lien avec son gliome et l'autre pour des raisons oncologiques. Les autres patientes ont eu une grossesse sans incident avec un accouchement à un terme moyen de 38,4 semaines d'aménorrhée (SA) dont neuf prématurés (moins de 38 SA) [12]. Les accouchements ont été effectués à la fois par voie basse et par césarienne dans 45,5 % et 54,5 % des cas, respectivement [12]. Le taux de césariennes chez ces patientes était plus élevé que dans la population générale, ce qui est conforme aux études préconisant de réaliser ce type d'accouchement pour toutes les pathologies cérébrales afin d'éviter une augmentation importante de la pression intracrânienne lors des efforts de poussée [2-4, 10]. À ce jour, aucune étude n'a mis en évidence un mauvais développement des enfants nés de mères porteuses d'un gliome infiltrant. Bien qu'ayant un suivi limité, les enfants étaient tous en bonne santé, y compris les enfants dont la mère avait bénéficié d'un traitement oncologique adjuvant (radiothérapie et/ou chimiothérapie) pendant le premier trimestre de grossesse [2, 3, 11, 12, 17].

Influence de la grossesse sur l'histoire naturelle du gliome diffus de bas grade

La grossesse semble modifier l'histoire naturelle des GDBG. En effet, elle peut conduire à des modifications cliniques et morphologiques, pouvant précipiter la réalisation d'un traitement oncologique. Les gliomes infiltrants diagnostiqués pendant la grossesse sont révélés majoritairement pendant le deuxième ou le troisième trimestre de grossesse [2-4, 18, 19]. Par ailleurs, les patientes, dont le gliome infiltrant est connu préalablement, vont se dégrader cliniquement plus fréquemment pendant la grossesse [4, 14, 20].

La présentation clinique typique des GDBG pendant la grossesse semble être comparable à celle que l'on retrouve dans la population générale, à savoir la crise d'épilepsie [1, 21, 22]. En effet, l'épilepsie reste le principal symptôme révélateur de GDBG pendant la grossesse [3, 4, 9, 13, 17, 21, 22] et semble être plus difficile à contrôler, malgré les thérapeutiques actuelles [4]. En plus de l'épilepsie, la grossesse pourrait également favoriser l'apparition d'un déficit neurologique ou encore majorer un défi-

cit neurologique préexistant, ce qui peut avoir des conséquences obstétricales majeures comme le déclenchement d'un accouchement prématuré [4, 13, 15, 16]. L'hypertension gravidique compliquée d'éclampsie, bien que très rare, peut occasionner des crises d'épilepsie et masquer le diagnostic de GDBG lorsque ces deux maladies sont présentes chez la femme enceinte, ce qui peut compliquer la prise en charge obstétricale et neuro-oncologique [16, 17]. La grossesse peut modifier l'aspect radiologique des GDBG et précipiter la transformation en plus haut grade de malignité, qui peut être difficile à dépister en raison des contre-indications théoriques à l'injection de gadolinium pendant la grossesse.

Cependant, les modifications volumiques du GDBG durant la grossesse peuvent être quantifiées en effectuant, de façon rapprochée et séquentielle, des imageries par résonance magnétique (IRM) cérébrales en séquence T2 ou FLAIR [23]. De cette façon, une étude récente a mis en évidence, chez 12 femmes enceintes porteuses d'un GDBG, une croissance tumorale significative durant la grossesse (75 %) ainsi qu'une majoration de la fréquence des crises d'épilepsie (40 %). Cette croissance tumorale a entraîné la réalisation d'un traitement oncologique adjuvant, après l'accouchement, dans 25 % des cas [9]. Une autre étude, portant sur 18 femmes enceintes porteuses d'un gliome (grades II et III selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), a montré que 44 % des patientes avaient une progression tumorale lors du suivi radiologique, malgré l'absence de quantification volumique, pendant ou immédiatement après la grossesse [10]. La Figure 1 illustre les modifications de la vitesse de croissance tumorale de différents GDBG au cours de la grossesse. Une autre étude récente, portant sur 52 grossesses chez 50 femmes enceintes porteuses d'un gliome (dont 32 GDBG), a également mis en évidence, par quantification volumique du gliome sur les IRM cérébrales de suivi, une progression tumorale dans plus de 85 % des cas, comparativement à la période précédant la grossesse où l'on retrouvait 70 % de progression tumorale [12]. Par conséquent, et contrairement au dogme historique selon lequel la grossesse n'interagit pas avec les gliomes infiltrants [1, 2], cette étude montre que la dégradation clinique et la progression tumorale sont plus importantes durant la grossesse, pouvant précipiter la réalisation d'un traitement oncologique et parfois même pendant la grossesse. Dans ce travail, 75 % des femmes enceintes avaient un gliome diagnostiqué au cours de la grossesse et 18 % d'entre elles ont reçu un traitement oncologique pendant la grossesse contre 70 % après l'accouchement [12].

La grossesse pourrait également favoriser la transformation en plus haut grade de malignité du GDBG [14]. Daras et al. ont retrouvé un lien significatif entre grossesse et transformation maligne, ce qui pose un véritable problème quant à la surveillance et au traitement de ces patientes [14].

“ Point fort

Concernant les gliomes GDBG, la grossesse :

- altère le contrôle épileptique en augmentant la fréquence des crises ;
- favorise la croissance tumorale telle qu'observée sur le suivi IRM quantifié ;
- peut nécessiter l'instauration de nouveaux traitements oncologiques à l'issue de l'accouchement.

■ Hypothèses physiopathologiques

Les mécanismes régissant les interactions entre grossesse et progression tumorale des gliomes infiltrants demeurent inconnus. Selon Ducray et al., cette progression tumorale ne peut être expliquée par la seule augmentation de la pression intracrânienne, car cette dernière reste constante pendant la grossesse, et ce, jusqu'à l'accouchement [1].

Trois hypothèses principales, potentiellement intriquées, ont été évoquées à ce jour : phénomène de tolérance immunologique,

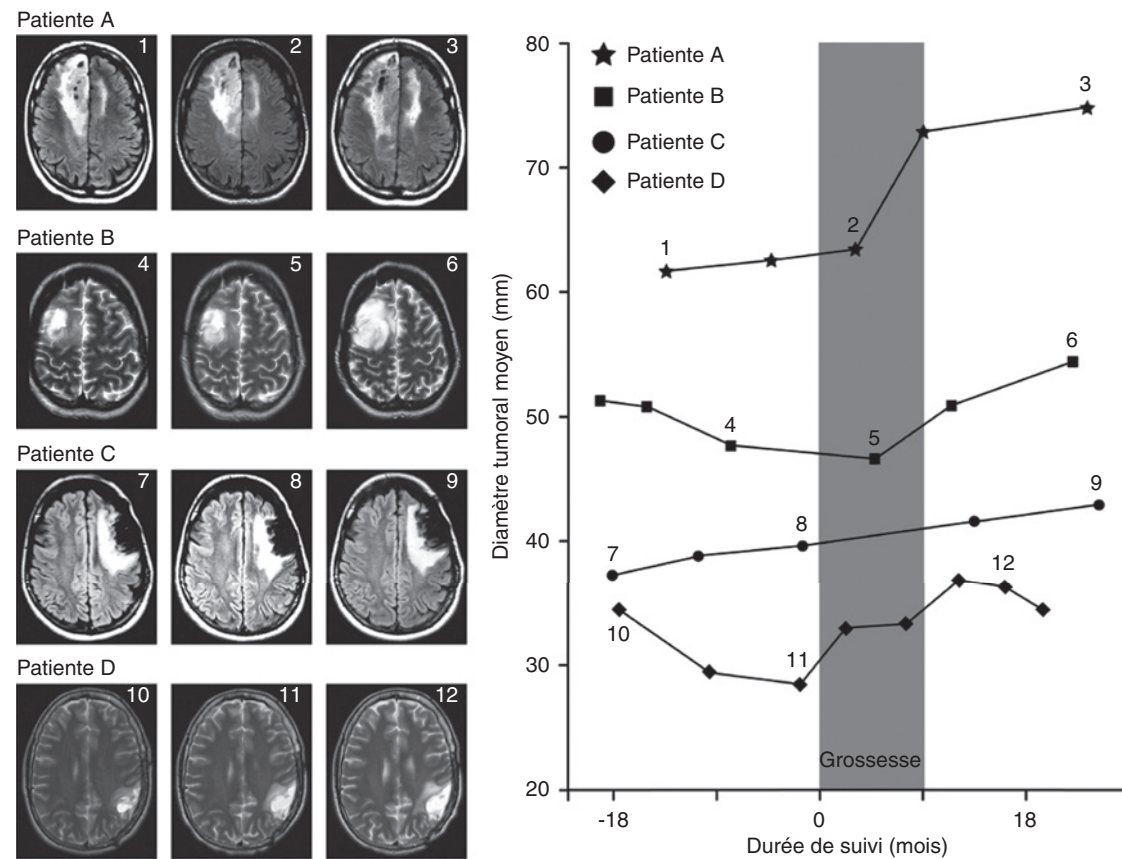


Figure 1. Quatre exemples d'évolution du diamètre tumoral moyen (en mm) durant le suivi de patientes porteuses d'un gliome diffus de bas grade avant, pendant (barre grise), et après la grossesse. Chaque point représente une IRM cérébrale réalisée dans le cadre du suivi oncologique. La vitesse de croissance tumorale est estimée pour chaque patiente (en mm/an). Patiente A : patiente porteuse d'un oligodendrogliome bi-fronto-calleux de grade II de l'OMS traitée chirurgicalement avec une exérèse partielle 14 mois avant la grossesse. La vitesse de croissance tumorale était de 1,4 mm par an avant la grossesse, de 11,3 mm par an pendant la grossesse sans détérioration neurologique, et de 1,6 mm par an après l'accouchement, sans nécessiter de traitement oncologique adjuvant. Patiente B : patiente porteuse d'un astrocytome frontal droit de grade II de l'OMS traitée chirurgicalement avec une exérèse partielle et par une chimiothérapie adjuvante (procarbazine-CCNU-vincristine [PCV], 6 cycles) 16 mois avant la grossesse. La vitesse de croissance tumorale était négative à -4,0 mm par an avant la grossesse et après traitement oncologique, de 8,0 mm par an pendant la grossesse et de 3,7 mm par an après l'accouchement. Patiente C : patiente porteuse d'un gliome mixte de grade II de l'OMS fronto-insulaire gauche traitée chirurgicalement avec une exérèse partielle suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvante (témozolomide, 4 cycles) 58 mois avant la grossesse. La vitesse de croissance tumorale était de 1,1 mm par an avant et pendant la grossesse contre 1,6 mm par an après l'accouchement, sans détérioration neurologique. Patiente D : patiente porteuse d'un gliome mixte de grade II de l'OMS pariétal gauche traitée chirurgicalement avec une exérèse partielle suivie d'une radiothérapie trois mois avant la grossesse. La vitesse de croissance tumorale était négative à -5,3 mm par an avant la grossesse, de 6,9 mm par an pendant la grossesse et de nouveau négative à -4,2 mm par an après l'accouchement, sans nécessiter de nouveau traitement oncologique.

croissance tumorale à médiation stéroïdienne et croissance tumorale à médiation hormonale [1, 14, 24, 25].

Rôle des stéroïdes sexuels

Les taux d'hormones sexuelles (estrogène, progestérone et androgènes), qui varient grandement durant la grossesse, semblent avoir une influence sur la croissance des gliomes infiltrants [9, 12, 14]. Ces hormones sexuelles peuvent traverser la barrière hématoencéphalique et, de par leur activité de liaison spécifique, favoriser des mécanismes oncogènes via l'activation de gènes impliqués dans la croissance cellulaire ainsi que la progression du cycle cellulaire et la diffusion des cellules tumorales [14]. Ces modifications hormonales, en lien avec la grossesse, conduisent à une rétention hydrosodée et donc une augmentation du volume du secteur vasculaire, favorisant ainsi la progression de l'œdème péri-tumoral [1, 2, 9, 17, 26]. Certains récepteurs à l'estrogène et à la progestérone sont des protéines cytosoliques pouvant entraîner une rétention liquidienne dans le secteur intracellulaire, favorisant ainsi la croissance tumorale [17].

L'effet potentiel des différentes hormones sexuelles semble varier en fonction du sous-type histomoléculaire et du grade du gliome [14, 27, 28]. Ainsi, un taux élevé de progestérone favorise la croissance tumorale des gliomes [29], et l'expression des récepteurs à la progestérone augmente avec le grade du gliome ainsi qu'avec les marqueurs d'invasion et de migration tumorale [15, 28, 30]. Les

gliomes infiltrants exprimant des récepteurs à la progestérone ont démontré des niveaux plus élevés d'expression de Ki-67 [14, 28]. Cependant, les manifestations plus tardives des gliomes infiltrants durant la grossesse, principalement au cours des deuxième et troisième trimestres, supposeraient que l'évolutivité observée pendant la grossesse ne soit pas uniquement liée à la progestérone [17]. Inversement, Cowppli-Bony et al., et Anic et al., ont constaté qu'une ménarche précoce, un traitement hormonal substitutif ou l'utilisation de contraceptifs oraux étaient corrélés avec une diminution du risque de croissance tumorale [25, 31]. L'hypothèse sous-tendue ici est que l'estrogène inhiberait directement la croissance tumorale et déclencherait l'apoptose dans les cellules tumorales gliales grâce à une multitude de mécanismes comprenant une inhibition du cycle cellulaire, une diminution de la toxicité intracellulaire du glutamate, une régulation négative du *transforming growth factor-beta 1* (TGF- β 1) dérivé des astrocytes et par des mécanismes de neuroprotection induits par la mélatonine [25, 32, 33]. On sait également que l'estrogène est crucial pour le développement cérébral du fœtus pendant la grossesse, avec cependant une interaction possible avec la gliomagenèse [33].

Rôle des facteurs de croissance

La sécrétion d'hormones de croissance placentaire stimule la sécrétion d'autres facteurs de croissance, tels que l'*insulin-like growth factor 1* ou 2 (IGF-1, IGF-2), connus pour jouer un rôle

dans la prolifération et la migration des cellules gliales ainsi que dans la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires (*luteinizing hormone* [LH], *follicle stimulating hormone* [FSH]) qui ont également des récepteurs sur les cellules gliales [4, 26]. L'IGF-1 et 2 régulent et stimulent fortement la migration des cellules gliales ainsi que la croissance tumorale [34, 35]. Peeters et al. ont trouvé une immunoexpression positive pour le récepteur de l'IGF-1 chez 57 % des femmes enceintes avec un gliome infiltrant [12]. Bien que le taux d'expression de ce récepteur soit directement corrélé avec le grade de malignité du gliome (44 % des gliomes de grade II, 77 % des gliomes de grade III, 100 % des gliomes de grade IV), aucun lien n'a été retrouvé avec la progression tumorale pendant la grossesse [12]. Dans cette même étude, il n'a pas été retrouvé d'expression positive des récepteurs à l'estrogène, à la progestérone ou à l'hormone de croissance sur les prélèvements de 20 femmes enceintes porteuses d'un gliome infiltrant [12].

L'ensemble de ces résultats montre bien les difficultés rencontrées dans l'explication physiopathologique de la progression tumorale des gliomes infiltrants durant la grossesse.

“ Point fort

La grossesse semble favoriser la progression tumorale via des mécanismes multiples :

- tolérance immunologique ;
- stéroïdes sexuels (estrogène, progestérone et androgènes) ;
- hormones non sexuelles et facteurs de croissance (IGF-1, IGF-2, LH, FSH).

■ Prédicteurs et survie

À l'heure actuelle, plusieurs facteurs pronostiques ont pu être identifiés chez les patients souffrant d'un GDBG. Ces principaux facteurs sont cliniques, radiologiques, histomoléculaires et prédictifs de la survie sans progression comme de la survie globale.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin, l'âge avancé (> 40 ans), l'altération du statut fonctionnel (indice de Karnofsky/performance status < 70), le mode de révélation non épileptique (hypertension intracrânienne ou déficit neurologique), l'absence de crises d'épilepsie au début de la maladie, la topographie lésionnelle autre que frontale ou pariétale, un diamètre tumoral important au diagnostic (> 60 mm), le passage de la ligne médiane, une croissance tumorale rapide sur les IRM de suivi (> 8 mm/an), une prise de contraste tumorale (nodulaire ou annulaire), une élévation du volume sanguin cérébral sur les séquences de perfusion IRM, la présence de pics de lactates et de lipides sur la spectro-IRM, le sous-type histomoléculaire astrocytaire, un indice de prolifération (Ki-67) élevé, l'absence de codélétion 1p19q, et l'absence de mutation IDH1/2 [36-43].

Malgré l'observation d'une interaction entre la grossesse et la progression tumorale des GDBG, il semblerait que ces patientes ne soient pas un sous-groupe de mauvais pronostic. En effet, une étude récente a identifié 53 femmes enceintes porteuses d'un GDBG comparées à une population témoin de 257 patientes non enceintes avec une analyse des données de survie. Le résultat principal de cette étude est que la grossesse n'est pas un prédicteur significatif d'une moins bonne survie globale chez les femmes souffrant d'un GDBG [44]. Selon Peeters et al., aucune différence significative n'a été observée en termes de survie sans progression nécessitant un traitement oncologique entre les patientes porteuses d'un GDBG avant la grossesse et celles diagnostiquées pendant la grossesse [12]. Au final, le diagnostic précoce de GDBG ne semble pas donner à ces patientes un avantage significatif concernant la progression tumorale ou la survie. Par conséquent, la découverte d'un GDBG, avant ou pendant la grossesse, ne doit pas influencer sur la décision thérapeutique.

Comme mentionné précédemment, la présence ou l'absence de certains récepteurs hormonaux ou marqueurs moléculaires peut avoir certaines implications pronostiques. Cependant, probablement en raison d'un suivi trop court, aucune association significative n'a été observée entre la survie sans progression ou la survie globale et la présence de marqueurs histopathologiques ou d'altérations moléculaires dans les GDBG pendant la grossesse [12]. La négativité de l'alpha-internexine et une immunoexpression positive de p53 ont été associées à un temps de doublement de la croissance tumorale, sur les IRM de suivi, au moins deux fois supérieur par rapport aux données précédant la grossesse [12]. De plus, un taux d'expression élevé de récepteur à l'IGF-1 est associé à un plus haut grade tumoral [12]. Ainsi, on devrait s'attendre à ce que les GDBG présentant une alpha-internexine positive, une immunoexpression de p53 négative et un faible taux de récepteur à l'IGF-1 aient une croissance tumorale durant la grossesse plus faible que les autres et, par conséquent, nécessitent moins souvent la réalisation d'un traitement oncologique adjuvant durant le post-partum avec, au final, un meilleur pronostic.

“ Point fort

- La femme enceinte ne constitue pas un sous-groupe de GDBG de mauvais pronostic.
- Les patientes porteuses d'un gliome infiltrant de haut grade de malignité sont à risque accru de progression tumorale durant la grossesse.
- Les patientes porteuses d'un GDBG de profil moléculaire péjoratif (absence de codélétion 1p19q, surexpression de p53) sont à risque accru de progression tumorale durant la grossesse.

■ Recommandations

La grossesse est une période à haut risque qui rend complexe l'établissement de protocoles thérapeutiques dédiés aux gliomes infiltrants, qui n'ont jamais été évalués chez les femmes enceintes. Plusieurs séries de cas ont rapporté la réalisation de différents traitements oncologiques chez des femmes enceintes porteuses d'un gliome infiltrant [2, 12]. Il est évident que, dans ces conditions, une approche multidisciplinaire et adaptée à chaque cas doit être la règle et que la réalisation d'un protocole standardisé est illusoire. Ces patientes doivent donc être traitées au cas par cas, en tenant compte des données de la littérature [1, 2, 4, 44]. Un algorithme de prise en charge peut être proposé pour la femme enceinte porteuse d'un gliome infiltrant, que le gliome soit connu avant la grossesse ou découvert au cours de celle-ci [12, 45] (Fig. 2).

La patiente doit bénéficier du meilleur traitement possible pour sa maladie, et le délai ainsi que les modalités de réalisation dépendent de la gravité des symptômes, du volume tumoral, de la topographie lésionnelle, du statut histomoléculaire, de l'âge gestationnel et des souhaits de la patiente [1, 26, 46]. De façon générale, on propose une surveillance active chez les femmes enceintes porteuses d'un gliome infiltrant sans signe d'agressivité et découvert aux premier et deuxième trimestres de grossesse [17, 18, 24, 44, 46, 47]. Une IRM cérébrale sans injection de gadolinium doit être réalisée tous les trois mois durant la grossesse, avec des données rassurantes concernant la possibilité d'injecter ce produit de contraste pendant la grossesse selon le Centre de référence contre les agents tératogènes (Crat). Certaines études ont montré que cette surveillance est réalisable, sans traitement oncologique adjuvant et sans altération des résultats en termes de survie. Peeters et al. rapportent que 82 % des patientes porteuses d'un GDBG découvert lors de la grossesse n'ont pas été traitées jusqu'à l'accouchement. Sur le plan obstétrical, 14 % des patientes ont accouché prématurément afin de pouvoir bénéficier du traitement oncologique plus rapidement [12]. Selon les données de la littérature reposant sur des séries de cas, il ne semble pas y avoir de contre-indication formelle

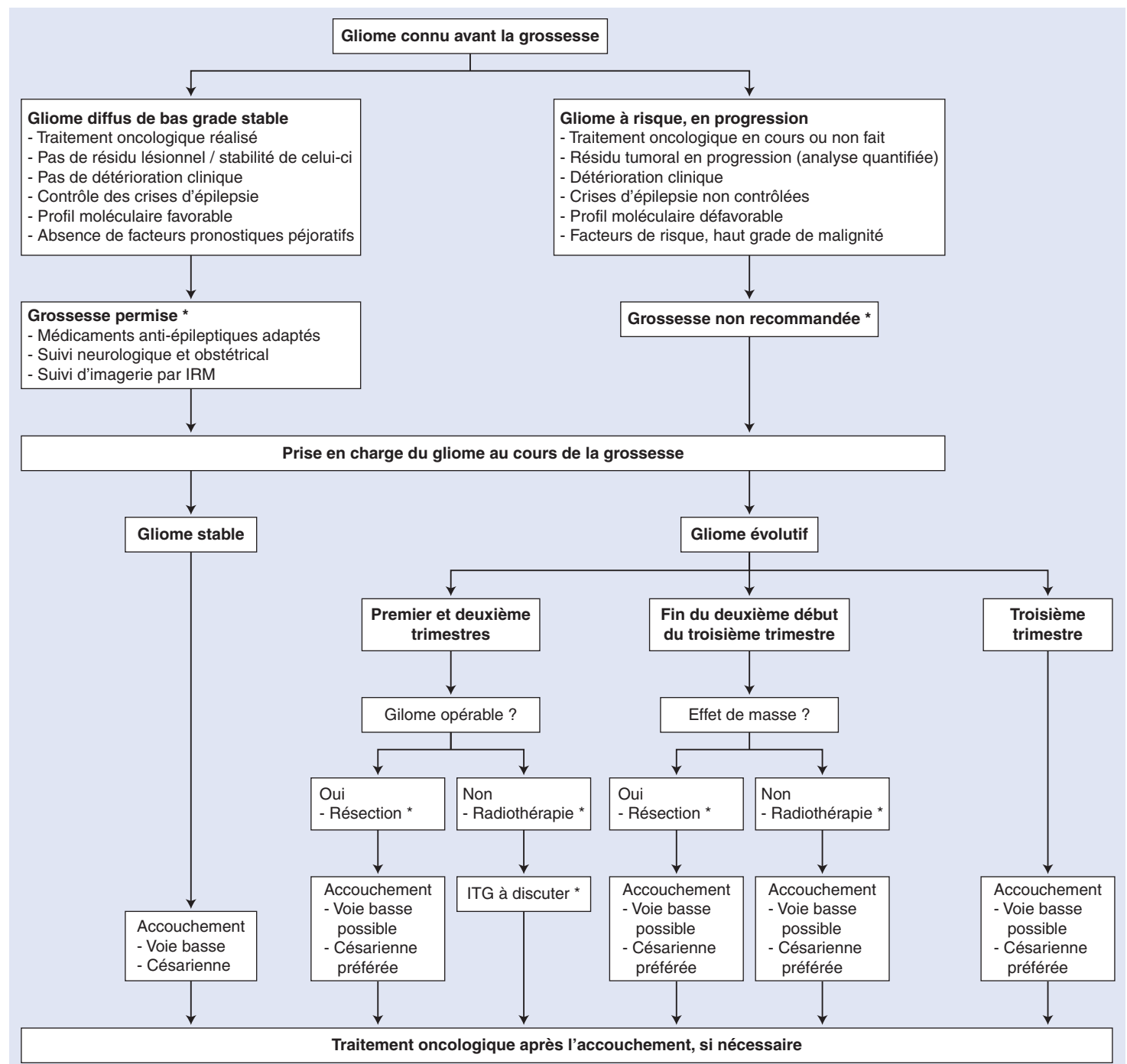


Figure 2. Arbre décisionnel. Proposition de prise en charge d'un gliome diffus de bas grade au cours de la grossesse. Astérisque : propositions faites après discussion et information de la patiente et de ses proches. ITG : interruption thérapeutique de grossesse.

à une intervention neurochirurgicale chez des femmes enceintes porteuses d'une tumeur cérébrale. De même, Peeters et al. rapportent cinq patientes opérées d'un gliome infiltrant au cours de leur grossesse, sans complications obstétricales, avec ou sans traitement oncologique adjuvant, lors des premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse [12]. Chez les patientes stables sur le plan oncologique, une surveillance simple et un accouchement à terme doivent être envisagés, l'intervention neurochirurgicale pouvant se discuter dans le post-partum [1, 24, 44, 46] (Fig. 3). Chez les patientes instables sur le plan oncologique, l'intervention neurochirurgicale urgente est la norme de soin pour les femmes enceintes au premier et au début du deuxième trimestre de grossesse. Cependant, un accouchement prématuré par césarienne et une intervention neurochirurgicale dans les plus brefs délais peuvent être réalisés chez les femmes enceintes à la fin du deuxième et au troisième trimestre de grossesse. Toutefois, dans la

littérature actuelle, il semble que l'intervention chirurgicale puisse être réalisée pendant la grossesse [17, 46, 47], d'autant plus que le pronostic néonatal d'un accouchement prématuré est incertain.

La réalisation de chimiothérapie et/ou de radiothérapie pendant la grossesse n'est pas nécessaire devant un GDBG, mais elle soulève d'importantes questions lorsqu'il s'agit d'un gliome de plus haut grade de malignité [12]. En effet, dans cette circonstance et indépendamment de la grossesse, une intervention neurochirurgicale rapide est recommandée [46, 47], et aucune complication fœtale ou maternelle n'a été rapportée à ce jour [46]. Si un traitement oncologique adjuvant comme une chimiothérapie est décidé, une interruption médicale de grossesse doit être envisagée [47]. La plupart des études contre-indiquent la réalisation d'une chimiothérapie durant la grossesse, en particulier les agents alkylants (comme les nitrosourées ou le témozolomide), en raison des potentiels effets délétères sur le fœtus, surtout pendant

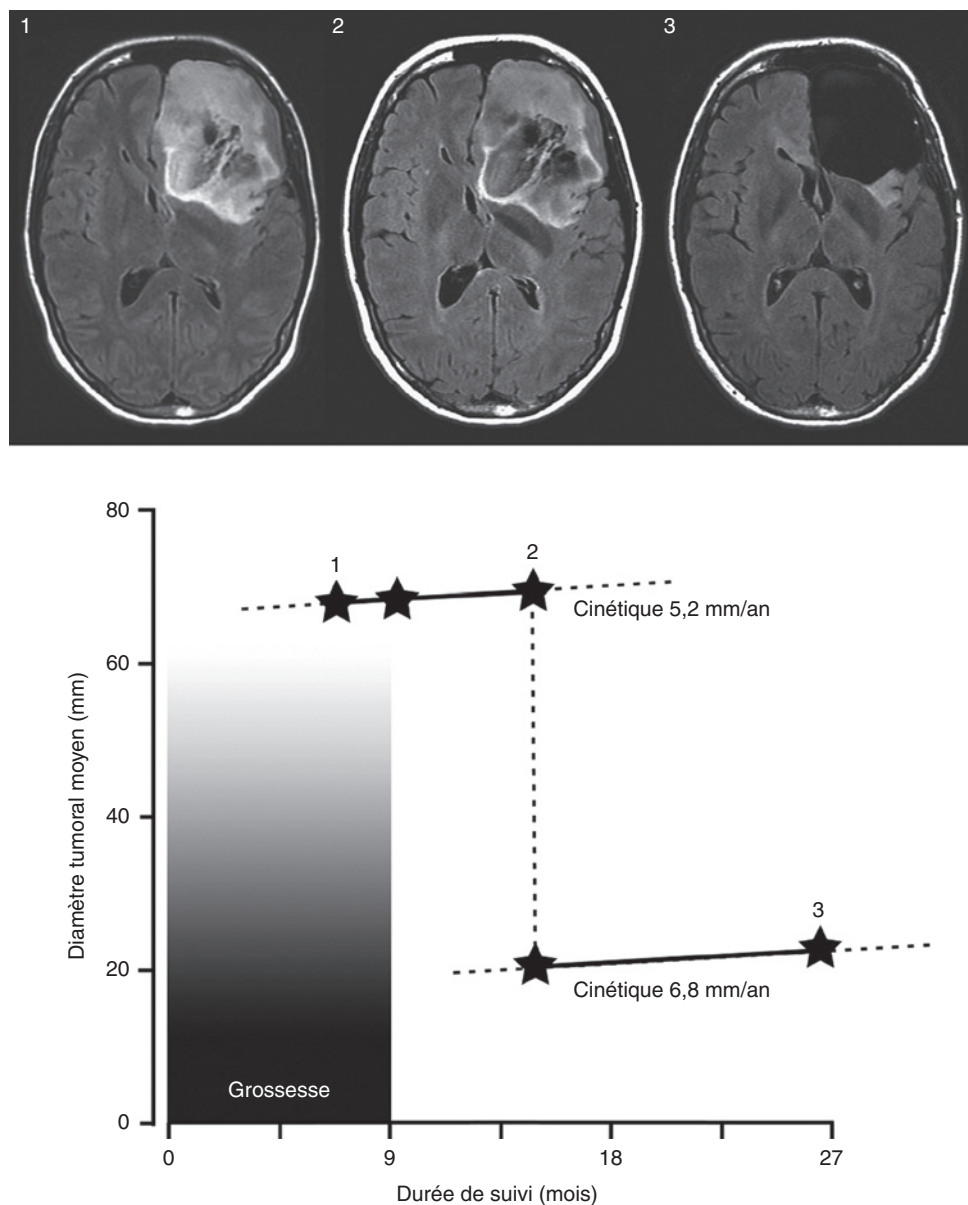


Figure 3. Exemple d'évolution du diamètre tumoral moyen (mm) pendant la grossesse (barre grise) et après l'accouchement chez une femme enceinte porteuse d'un oligodendrogliome diffus de bas grade fronto-temporo-insulaire gauche révélé par des crises d'épilepsie à 31 semaines de grossesse. Une surveillance active de la patiente sans traitement oncologique a été réalisée jusqu'à l'accouchement par césarienne sous anesthésie générale. Une intervention neurochirurgicale en condition éveillée avec cartographie fonctionnelle intra-opératoire par stimulation électrique directe corticale et sous-corticale a été réalisée sept mois après l'accouchement, permettant une exérèse subtotale. Avant le traitement neurochirurgical, pendant la grossesse et après l'accouchement, la cinétique de croissance tumorale du diamètre tumoral moyen était estimée à 5,6 mm par an. Après la chirurgie, le gliome résiduel poursuivait sa croissance avec une cinétique de croissance tumorale du diamètre tumoral moyen estimée à 6,8 mm par an en l'absence de traitement oncologique adjuvant.

le premier trimestre de grossesse [1, 2, 4]. Au deuxième trimestre, le risque malformatif s'estompe mais des risques hématologiques, infectieux ou hémorragiques sont possibles. Il semble donc plus judicieux de réaliser ce type de traitement oncologique après l'accouchement.

Certaines études rapportent le cas de patientes ayant choisi de subir une radiochimiothérapie adjuvante pendant la grossesse, avec la naissance d'enfants en bonne santé et un recul d'au moins deux ans [4, 48]. À ce jour, on ne peut cependant pas préjuger de l'innocuité de la réalisation d'une chimiothérapie systémique sur l'enfant à naître, car l'effectif de ces études est le plus souvent restreint et les durées de suivi ne sont pas adaptées au délai de survenue des complications, notamment hématologiques. Sur des bases physiopathologiques, la réalisation d'une radiothérapie encéphalique semble permettre un meilleur compromis entre contrôle tumoral pour la mère et sécurité de réalisation pour l'enfant. Cependant, aucune preuve scientifique ne vient étayer de tels propos. La chimiothérapie in situ par mise en place d'implants de carmustine, en revanche, semble pouvoir être utilisée pendant la grossesse [2, 49]. Mais, là encore, le faible effectif de ces études et la courte durée de suivi ne permettent pas de conclure à l'innocuité complète de ce traitement. Cependant, Aoki et al., en 2014, ont montré qu'après implantation de carmustine sur les berges tumorales après chirurgie de résection de gliomes de haut grade, le taux sérique de BCNU présentait un pic de 19,4 ng/ml trois heures

après implantation, soit 600 fois moins que le taux sérique après injection intraveineuse, et n'était plus détectable après 24 heures (seuil de détection 2 ng/ml), ce qui vient renforcer l'hypothèse d'un traitement plus sécuritaire [50].

Concernant le contrôle des crises d'épilepsie et la gestion du traitement antiépileptique durant la grossesse, il est recommandé – en accord avec les données du Crat – que le suivi épileptique soit réalisé par un épileptologue et, si possible, qu'une consultation préconceptionnelle soit envisagée en vue d'adapter le traitement à la grossesse à venir. Les objectifs sont les suivants :

- contrôle optimal des crises d'épilepsie tout au long de la grossesse ;
- pas de modification ou d'arrêt du traitement antiépileptique sans l'avis du spécialiste épileptologue ;
- utilisation de traitements antiépileptiques non tératogènes pour l'enfant à naître.

À ce jour, les traitements antiépileptiques qui soulèvent le moins d'inquiétude chez la femme enceinte sont la lamotrigine et les benzodiazépines [51]. Par ailleurs, d'autres traitements, dont les données scientifiques sont rassurantes sur le risque tératogène, comme le lévétiracétam, la phénytoïne et l'oxcarbazépine peuvent être utilisés en deuxième intention par l'épileptologue [51]. L'acide valproïque est le plus tératogène des antiépileptiques et doit être proscrit chez la femme enceinte [52].

■ Conclusion

Les données actuelles suggèrent que la grossesse influe péjorativement sur l'évolution des GDBG, sans pour autant nécessairement impacter le pronostic des patientes. En ce qui concerne la prise en charge, la prudence reste le maître mot en raison de la faible puissance statistique des études réalisées à ce jour. Lorsqu'une femme porteuse d'un GDBG envisage une grossesse, ou lorsqu'un GDBG est découvert chez une femme enceinte, il est recommandé de s'entretenir à la fois avec la patiente et son partenaire, en les informant de manière claire, loyale et appropriée. Il convient de préciser que :

- les connaissances sur ce sujet sont limitées et il n'existe pas de standard de prise en charge thérapeutique à ce jour ;
- il est possible de mener à bien sa grossesse avec la naissance d'un bébé en bonne santé ;
- la grossesse peut accélérer la progression tumorale, la détérioration clinique et donc conduire à la réalisation de traitements oncologiques plus précocement que pour les autres patientes ;
- aucune donnée ne montre que la grossesse altère la survie des patientes, cependant elle semble favoriser la transformation en plus haut grade de malignité des GDBG ;
- la réalisation d'un traitement oncologique, tel que la radiothérapie ou la chimiothérapie, pendant la grossesse présente des risques connus pour le fœtus, notamment sur la croissance et le développement de l'enfant ;
- la grossesse semble altérer le contrôle des crises d'épilepsie, et le risque potentiellement tératogène du traitement antiépileptique doit être pris en compte ;
- le moment ainsi que le choix de la technique d'accouchement doivent être anticipés ;
- la survie de la mère sera probablement réduite, comparativement à celle de la population générale, du fait du GDBG.

Une approche multidisciplinaire doit être systématiquement envisagée dans des centres ayant une expérience dans la prise

en charge des grossesses à risque et des GDBG [4,9]. Il est recommandé : une surveillance clinique neurologique rapprochée pendant la grossesse et le post-partum ; une surveillance radiologique régulière par IRM cérébrale multimodale avec une évaluation volumétrique systématique du gliome avant la grossesse, durant celle-ci et en péri-partum ; une surveillance obstétricale rigoureuse.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

- [1] Ducray F, Colin P, Cartalat-Carel S, Pelissou-Guyotat I, Mahla K, Audra P, et al. Management of malignant gliomas diagnosed during pregnancy. *Rev Neurol* 2006;**162**:322-9.
- [2] Blumenthal DT, Parreño MG, Batten J, Chamberlain MC. Management of malignant gliomas during pregnancy: a case series. *Cancer* 2008;**113**:3349-54.
- [3] Nishio S. Primary brain tumours manifesting during pregnancy: presentation of six cases and a review of the literature. *J Clin Neurosci* 1996;**3**:334-7.
- [4] Zwinkels H, Dörr J, Kloet F, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Pregnancy in women with gliomas: a case-series and review of the literature. *J Neurooncol* 2013;**115**:293-301.
- [5] Claus EB, Black PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001. *Cancer* 2006;**106**:1358-63.
- [6] Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* 2014;**137**:449-62.
- [7] van den Bent MJ. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;**24**:2715-22.
- [8] Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol* 2015;**17**:332-42.
- [9] Pallud J, Mandonnet E, Deroulers C, Fontaine D, Badoual M, Capelle L, et al. Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2010;**67**:398-404.
- [10] Yust-Katz S. Pregnancy and glial brain tumors. *Neuro Oncol* 2014;**16**:1289-94.
- [11] Pallud J, Audureau E, Noel G, Corns R, Lechapt-Zalcman E, Duntze J, et al. Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro Oncol* 2015;**17**:1609-19.
- [12] Peeters S, Pagès M, Gauchotte G, Miquel C, Cartalat-Carel S, Guillo J, et al. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. *J Neurosurg* 2017:1-11 [Epub ahead of print].
- [13] Pallud J. Influence of pregnancy in the behavior of diffuse gliomas: clinical cases of a French glioma study group. *J Neurol* 2009;**256**:2014-20.
- [14] Daras M, Cone C, Peters KB. Tumor progression and transformation of low-grade glial tumors associated with pregnancy. *J Neurooncol* 2014;**116**:113-7.
- [15] Johnson N, Sermer M, Lausman A, Maxwell C. Obstetric outcomes of women with intracranial neoplasms. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;**105**:56-9.
- [16] Rodríguez-Uranga JJ, Franco-Macías E, Delgado-López F, Chinchón-Espino D. The onset of an anaplastic ganglioglioma during the post-natal period with signs of toxemia of pregnancy. *Rev Neurol* 2003;**37**:438-40.
- [17] Isla A. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;**89**:19-23.
- [18] Tewari KS, Cappuccini F, Asrat T, Flamm BL, Carpenter SE, Disaia PJ, et al. Obstetric emergencies precipitated by malignant brain tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:1215-21.
- [19] Wu J, Ma Y-H, Wang T-L. Glioma in the third trimester of pregnancy: two cases and a review of the literature. *Oncol Lett* 2013;**5**:943-6.
- [20] Roelvink NC, Kamphorst W, van Alphen HA, Rao BR. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol* 1987;**44**:209-15.

“ Points essentiels

- Les connaissances sur les interactions entre GDBG et grossesse sont limitées.
- Il n'existe pas de standard de prise en charge thérapeutique.
- Une patiente porteuse d'un GDBG peut mener à bien sa grossesse avec la naissance d'un bébé en bonne santé.
- La grossesse peut accélérer la progression tumorale et la détérioration clinique, ceci pouvant conduire à la réalisation de traitements oncologiques plus précocement que pour les autres patientes.
- La grossesse semble altérer le contrôle des crises d'épilepsie, et le risque potentiellement tératogène du traitement antiépileptique doit être pris en compte.
- Aucune donnée ne montre que la grossesse puisse altérer la survie des patientes, mais elle semble favoriser la transformation en plus haut grade de malignité des gliomes diffus de bas grade.
- La nécessité de réaliser un traitement oncologique pendant la grossesse présente des risques connus pour le fœtus, notamment concernant la chimiothérapie et la radiothérapie qui peuvent altérer la croissance et le développement de l'enfant.
- Une prise en charge multidisciplinaire doit être mise en œuvre dans des centres ayant une expérience dans la prise en charge des grossesses à risque et des GDBG.
- La surveillance (obstétricale et neurochirurgicale) doit être resserrée avec la réalisation d'une IRM cérébrale tous les trois mois durant la grossesse.

- [21] Terry AR, Barker 2nd FG, Leffert L, Bateman BT, Souter I, Plotkin SR. Outcomes of hospitalization in pregnant women with CNS neoplasms: a population-based study. *Neuro Oncol* 2012;**14**:768–76.
- [22] Smith KC. The management of seizures in brain tumor patients. *J Neurosci Nurs* 2010;**42**, 28–37, 39.
- [23] Pallud J. Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates. *Neurosurgery* 2012;**71**, 729–39, 740.
- [24] Abd-Elsayed AA, Díaz-Gómez J, Barnett GH, Kurz A, Inton-Santos M, Barsoum S, et al. A case series discussing the anaesthetic management of pregnant patients with brain tumours. *F1000Res* 2013;**2**:92.
- [25] Cowppli-Bony A. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control* 2011;**22**:697–714.
- [26] Lew PS, Tan WC, Tan WK, Tan HK. Dilemmas in management of brain tumours in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2010;**39**: 64–5.
- [27] Dueñas Jiménez JM, Candanedo Arellano A, Santerre A, Orozco Suárez S, Sandoval Sánchez H, Feria Romero I, et al. Aromatase and estrogen receptor alpha mRNA expression as prognostic biomarkers in patients with astrocytomas. *J Neurooncol* 2014;**119**:275–84.
- [28] Germán-Castelán L, Manjarrez-Marmolejo J, González-Arenas A, González-Morán MG, Camacho-Arroyo I. Progesterone induces the growth and infiltration of human astrocytoma cells implanted in the cerebral cortex of the rat. *BioMed Res Int* 2014;**2014**:393174.
- [29] González-Agüero G, Gutiérrez AA, González-Espinosa D, Solano JD, Morales R, González-Arenas A, et al. Progesterone effects on cell growth of U373 and D54 human astrocytoma cell lines. *Endocrine* 2007;**32**:129–35.
- [30] Khalid H. Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and Ki-67 labeling index in astrocytic tumors. *Cancer* 1997;**80**:2133–40.
- [31] Anic GM, Madden MH, Nabors LB, Olson JJ, LaRocca RV, Thompson ZJ, et al. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women. *J Neurooncol* 2014;**118**:297–304.
- [32] Hatch EE. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer* 2005;**114**:797–805.
- [33] Kabat GC, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Rohan TE. Reproductive factors and exogenous hormone use and risk of adult glioma in women in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2011;**128**:944–50.
- [34] Schlenska-Lange A, Knüpfer H, Lange TJ, Kiess W, Knüpfer M. Cell proliferation and migration in glioblastoma multiforme cell lines are influenced by insulin-like growth factor I in vitro. *Anticancer Res* 2008;**28**:1055–60.
- [35] Jiang W, Xiang C, Cazacu S, Brodie C, Mikkelsen T. Insulin-like growth factor binding protein 7 mediates glioma cell growth and migration. *Neoplasia* 2008;**10**:1335–42.
- [36] Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol* 2013;**15**:1568–79.
- [37] Pignatti F, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;**20**:2076–84.
- [38] Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging—prediction of patient clinical response. *Radiology* 2006;**238**:658–67.
- [39] Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg* 2013;**118**:1157–68.
- [40] Leu S. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro Oncol* 2013;**15**:469–79.
- [41] Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Fréney M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010;**17**:1124–33.
- [42] Pallud J. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009;**11**:176–82.
- [43] Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2013;**15**:595–606.
- [44] Jayasekera BA, Bacon AD, Whitfield PC. Management of glioblastoma multiforme in pregnancy. *J Neurosurg* 2012;**116**:1187–94.
- [45] Duffau H. *Diffuse low-grade gliomas in adults 2017*. Berlin: Springer International Publishing AG; 2017.
- [46] Cohen-Gadol AA. Neurosurgical management of intracranial lesions in the pregnant patient: a 36-year institutional experience and review of the literature. *J Neurosurg* 2009;**111**:1150–7.
- [47] Lynch JC, Gouvêa F, Emmerich JC, Kokinovrachos G, Pereira C, Welling L, et al. Management strategy for brain tumour diagnosed during pregnancy. *Br J Neurosurg* 2011;**25**:225–30.
- [48] McGrane J, Bedford T, Kelly S. Successful pregnancy and delivery after concomitant temozolomide and radiotherapy treatment of glioblastoma multiforme. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2012;**24**:311.
- [49] Stevenson CB, Thompson RC. The clinical management of intracranial neoplasms in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2005;**48**:24–37.
- [50] Aoki T. A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel® Wafer) for Japanese patients with malignant gliomas. *Neurol Med Chir* 2014;**54**:290–301.
- [51] Kinney MO, Craig JJ. Pregnancy and epilepsy: meeting the challenges over the last 25 years: the rise of the pregnancy registries. *Seizure* 2017;**44**:162–8.
- [52] Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;**56**:1006–19.

Pour en savoir plus

- Pallud J, Mandonnet E, Deroulers C, Fontaine D, Badoual M, Capelle L, et al. Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2010;**67**:398–404.
- Peeters S, Pagès M, Gauchotte G, Miquel C, Cartalat-Carel S. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series. *J Neurosurg* 2017:1–11.

A. Roux.

Service de neurochirurgie, Centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75674 Paris, France.
Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris, France.

J. Pallud (johanpallud@hotmail.com).

Service de neurochirurgie, Centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75674 Paris, France.
Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris, France.
Inserm U894, Centre de recherche en psychiatrie et neurosciences, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Roux A, Pallud J. Grossesse et gliomes diffus de bas grade. *EMC - Neurologie* 2017;**14**(4):1-8 [Article 17-220-A-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)